

第20回 近畿脳腫瘍研究会抄録

日 時 昭和59年 9月22日 (土)
会 場 本能寺文化会館
世話人代表 京都第一赤十字病院 脳神経外科 福岡誠之

1) 徐放性抗癌剤ペレットによる脳腫瘍の治療成績と、新しい工夫

大津赤十字病院脳神経外科
織田 祥史, 上條 純成
姜 裕
京都大学脳神経外科
山下 純宏, 半田 肇
奥村 禎三, 徳力 康彦
北野病院脳神経外科
青山 育弘, 端 和夫

1964年 Folkmann によって、シリコンには各種薬剤を吸着し、これを再放出する性質のあることが報告された。私達は主に抗癌剤を用い、徐放性剤の研究を重ねて来たが今回は1978年3月から1984年7月までの成績を推算生存率により求めた。pelletはsilastic® tube (内径6mm, 壁厚0.95mm)に5FU, MMC, BUdR, Urokinaseを封入した。本剤型からの放出は、第2日目に最大値をとり、5~7日以降は、封入量の(2~3)×10⁻⁴/dayが定常的に放出された。7施設において術中に、神経膠腫、転移性腫瘍と診断された136例(悪性神経膠腫61例, 良性星細胞腫17例, 転移腫瘍35例, 上衣腫5例, 乏突起膠腫7例, 悪性リンパ腫3例, その他8例)にpelletを設置した。術後14日以内の死亡や明らかな他の死因のある例を除いた130例で、生存率を求めた。悪性神経膠腫の50%生存日数は545日(全日本統計282日), 1年生存率65.6%, 2年生存率38%, 3年生存率16.2%であった。転移腫瘍の50%生存日数は280日(全日本統計140日), 1年生存率43.9%, 3年生存率は24.8%であった。良性神経膠腫では、50%生存日数は、1500日(全日本統計660日), 1年生存率83.8%, 3年生存率60%, 5年生存率は42.8%であった。

次に腫瘍細胞播種を防ぐため、初期放出量の大きなpolymer型pelletを作成した。本剤型から、第1日目には封入量の(1.3~4.5)×10⁻³/dayを放出したが、その後は(1~2)×10⁻⁴/dayと漸減し5FUの有効放出

は約8週間であった。臨床再発例での組織濃度測定で、2年目の再発例でも5FUの有効濃度の存在が証明されており、薬剤耐性株の出現が予想されるため、新たにAra-C, MTX, Bleoのpolymer型pelletを作成した。Ara-C, MTXでは(0.8~8)×10⁻⁴/dayが維持されたがBleoでは3週間で放出量は著減した。この放出量減弱の原因については現在追求中である。

今後の方針としては、新鮮例にはtube型5FU-MMC pellet, 他の施設等で第1回目治療の済んでいる再発例などにはpolymer型pelletを、また上記2方法による治療後、再発の徴候をみせる症例にはAra-C-MTX-Bleoのpolymer型pelletを応用して、治療成績の向上を計りたい。

2) Liposome encapsulated adriamycin ——9L glioma 細胞に対する 殺細胞能増強効果——

神戸大学脳神経外科
穀内 隆, 峠本 勝司
玉木 紀彦, 松本 悟

近年、腫瘍組織に対する薬剤到達性の改善をめざして、種々の方法が開発されようとしている。そのなかで、リポソームは、初期には、人工細胞膜の研究目的に開発されたsystemであるが、最近、抗癌剤・抗体等のdrug-carrier systemとして脚光を浴びつつある。今回我々は、Adriamycinを封入したリポソームを作成し、Adriamycinの殺細胞能に対する増強効果を、9Lラットglioma細胞を用いて検討を加えた。[方法]リポソーム封入Adriamycinは、phase-reverse法により、表面陰性荷電のsmall unilamellar liposomeを作成した。Adriamycinの封入効率は、約30%で、その安定性は、4°Cで約4週間安定であった。細胞内Adriamycinの定量は、蛍光分光光度計を用い、また細胞内Adriamycinの分布は、蛍光顕微鏡を用いて観察した。[結果]リポソーム封入Adriamycinは、

free Adriamycin に比較して、有意の殺細胞能の増大を認めた。また、リポゾーム封入 Adriamycin では、free Adriamycin に比べて、細胞内への取り込みの増大と、細胞からの放出遅延を認めた。細胞内 Adriamycin の分布は、リポゾーム封入 Adriamycin では、free Adriamycin に比べ、核により強い集積を認めた。〔結語〕 Adriamycin の殺細胞能を増大する手段として、リポゾームへの封入は、有効な方法と考えられた。今後 in vivo model を用いた検討も行っていく予定である。

3) 「ヒトグリオーマ特異的キラーT細胞による局所的免疫療法へのアプローチとT細胞亜群の動態解析(第2報)」

京都大学脳神経外科

宮武 伸一, 山崎 俊樹

山下 純宏, 半田 肇

同 ウィルス研究所病理部門

難波雄二郎, 花岡 正男

悪性グリオーマに対する局所的免疫療法に資するため human glioma-specific cytotoxic T-lymphocyte (G-S-CTL) を樹立した。患者末梢リンパ球をヒトT細胞増殖因子(IL-2)存在下に、放射線処理した自家グリオーマ細胞と混じり、autologous tumor stimulation (ATS) を行った。ATS時に加えるIL-2のpurity及び加える時期を変化させることにより、又ATSを複数回行うことにより、種々のeffector細胞を得た。

〔結果〕最初の1週間はIL-2 freeでATSを行ない、その後よりはじめて部分精製IL-2(lectin free)を加えることにより、E/T比10:1でautologous及びallogeneicグリオーマには50~75%の殺細胞効果を有するが、他のallogeneic target cell linesにはほとんど殺細胞効果を有しないG-S-CTLを選択的に誘導できた。これら細胞は患者自家fibroblast及びPHA刺激リンパ球にもほとんど殺細胞効果を示さなかった。G-S-CTLのsurface markerはOKT3>90%, OKT4>86%, OKT8<7.8%, OKIa1>33.5%であった。モノクローナル抗体、補体によるT cell subset depletionにより、G-S-CTLのうち、グリオーマ細胞に殺細胞効果を有するものの表面マーカーは、OKT3(+), 4(-), 8(+), IaL(+)であった。又ATS開始より3週間後に再度自家株化グリオーマ細胞とG-S-CTLを混合培養

secondary ATSすることにより、OKT8(+)のsubsetが26~55%と飛躍的に増加し、同時にグリオーマに対しても、より低いE/T比においてはほぼ100%の殺細胞効果を示した。

〔結論〕ヒトグリオーマ特異的キラーT細胞の誘導に成功した。この細胞はallogeneicグリオーマにも殺細胞効果を示すことによりキラーT細胞により認識されるグリオーマ共通抗原の存在が示唆された。secondary ATSにより、effector subsetが増加し、局所の特異免疫療法に使用しようと考えている。

4) “同系腫瘍拒絶におけるeffector T細胞subsetの解析”

京都大学脳神経外科

樺 篤, 山下 純宏

半田 肇

同 免疫研究施設

栗林 景容, 増田 徹

腫瘍免疫を語る上で、腫瘍細胞認識機構及びそれに引続く免疫応答と同様に、腫瘍破壊機構、特にeffector細胞の解析が肝要と思われる。従来in vitroで腫瘍細胞を直接殺す細胞障害性Tリンパ球が、in vivoでも最も重要なeffector細胞として機能していると考えられてきたが、近年それと相反する報告がみられるようになってきた。つまり、in vitroで直接腫瘍細胞を殺さないT細胞subsetの移入によりin vivoで腫瘍の拒絶が起し得るところである。我々はマウス実験腫瘍モデルを用いAdoptive immunotherapyの系で、effector T細胞の解析を行なった。

(方法及び結果) FBL-3 (Friend virus-induced leukemia), RL♂1 (radiation-induced leukemia)でCB6 (BAC B C (57 BL/6) F1-nu, fマウスを免疫し、その脾細胞を抗Thy-1, 2抗体、抗Lyt-1, 2抗体、抗Lyt-3, 2抗体と補体処理後、前もって腫瘍細胞を皮下に移植されたCB6 F1-nu, nuマウスの尾静脈より移入し、腫瘍拒絶能を検討した。RL♂1の系では、Lyt-1⁺23⁻T細胞移入群で約20%の拒絶例がみられ、一方FBL-3の系では、Lyt-1⁺23⁻T細胞移入群で約80%の腫瘍拒絶例がみられた。両系において、Lyt-1⁺23⁻T細胞の関与も強く示唆されるか、明らかなT細胞subsetの異同が認められた。又、FBL-3の系において腫瘍を拒絶したヌードマウスにおいて、FBL-3に対する強いfootpad reactionが観察され、delayed type hy-

persensitivity (DTH) の組織所見を呈した。つまり、RL \hat{c} 1の系においては、Lyt-2⁺の細胞障害性T細胞が、FBL-3の系においてはLyt-2⁻の通常 *in vitro* では細胞障害性を示さない。ヘルパー、DTHのeffector様細胞の移入が腫瘍の拒絶に必要と考えられた。

(結論) 腫瘍細胞の種類により、違ったT細胞subsetがeffectorとして働いていることが示唆された。又、DTH反応が腫瘍排除機構に関与している可能性が推測され、今後、組織像の検索を含めて、研究を進めていく。

effector T, subset, *in vitro*, *in vivo*, adoptive immunotherapy,

FBL-3 (Friend virus-induced leukemia)

RL \hat{c} 1 (radiation-induced leukemia)

CB6 (BALB_c × C57 BL/6) F₁-nu/+

Thy-1.2, Lyt-1.2, Lyt-3.2

CB6F₁-nu/nu

Lyt-1⁻23⁺, Lyt-1⁺23⁻, Lyt-1⁺23⁺

footpad reaction, delayed type hypersensitivity (DTH)

Lyt-2⁺, Lyt-2⁻

5) 脳腫瘍における髄腔内播種

京都府立医科大学脳神経外科

伊林 範裕, 上田 聖

藤本 正人, 平川 公義

1976年～1984年3月までに当科に入院した頭蓋内腫瘍384例を経過追跡中、そのうち23例(6%)に頭蓋及及び脊髄腔内播種を認めその臨床経過、腫瘍組織像を分析し、その病態を検討したので報告する。結果：①腫瘍別頻度は髄芽腫8例(50%)、上衣腫2例(18%)、胚芽腫3例(15%)、悪性星細胞腫及び膠芽腫8例(7%)、転移性腫瘍2例(4%)の順であった。②播種巣の部位別頻度は脳室内播種3例、脳底槽播種3例、脊髄腔内播種4例、脳底槽及び脊髄腔内播種8例、脳室及び脊髄腔内播種3例、脳室及び脳底槽播種2例であった。③手術回数は髄芽腫7/8例が1回に対し、悪性星細胞腫及び膠芽腫7/8例が2回以上であった。又手術20例中18例が手術時脳室が開放されていた。④髄液細胞診は検索例19例13例(68%)が陽性であった。⑤播種を認めてからの平均生存期間は、髄芽腫14.8か月、膠芽腫6.3か月と著明な差を認めた。⑥初回病巣と播種巣の組織像の比較において、髄芽腫では著明な変化を認めなかったが、悪性星細胞腫及び膠芽腫の播種巣で

は、腫瘍細胞が細胞突起の少ない円形の gemistocyte 様に変化している例が3例認められた。これらの所見は胚芽腫の細胞形態とも共通する点があると考えられた。以上より腫瘍組織の中で細胞突起の少ない比較的円形の胞体を有し細胞接着の弱い細胞が播種病変の発生に関与すると推測された。まとめ：髄腔内播種23例を検討し、その病態には手術時の脳室の開放、腫瘍細胞形態が関与すると考えられた。

6) 髄腔内 ACNU 投与の pharmacokinetics

大阪府立成人病センター脳神経外科

永谷 雅昭, 森 信太郎

大阪大学脳神経外科

有田 憲生, 生塩 之敬

早川 徹

大阪労災病院脳神経外科

黄 祖源

目的：meningeal gliomatosis は、悪性 glioma のおおよそ20%に発生する重篤な病態であるが、治療法に関する系統的研究は行なわれていない。髄腔内化学療法が適応と考えられるが、glioma は従来より髄腔内投与が可能とされている MTX、Ara-C、BLM などに対して感受性が低く、これらの髄腔内投与には効果がみられていない。ACNU は glioma に対して殺細胞効果が強いが、その性質より髄腔内投与は不利とされていた。しかし、最近の私達の研究では髄膜癌腫症ラットの生在日数が ACNU 髄腔内投与により有意に延長することが明らかになった。そこで、髄腔内投与した ACNU の動態を知り、最適な投与量・方法に関する情報を得る目的で以下の動物実験を行なった。

方法：体重約 3 kg の成熟家兔を用い、手術用顕微鏡直視下で大槽部クモ膜を露出、クモ膜下腔に 23 G 針を留意し同部より ACNU 2 mg を投与した。その後2時間まで経時的に同部より髄液を採取した。同時に大腿動脈内に留置したカテーテルより動脈血を採取した。髄液および血中 ACNU 濃度は HPLC 法により測定した。

結果：髄液中 ACNU 濃度はほぼ biexponential に低下し、two-compartment open model を適用すると $t_{1/2\alpha}$ は約2分、 $t_{1/2\beta}$ は約59分であった。又 ACNU 2 mg の髄腔内では、投与後90分までは殺細胞効果のある髄液内濃度が得られることが推定された。尚、動

脈血中の ACNU 濃度は髄腔内投与10分後に低濃度検出されたのみであった。

結論：ACNU 髄腔内投与では、少量で高い髄液中濃度曲線下面積値が得られ、その半減期は $t_{1/2\alpha}$ 12分、 $t_{1/2\beta}$ 59分であった。血中 ACNU 濃度は低く、骨髄抑制などの全身的副作用は生じ難いものと推測された。以上より ACNU 髄腔内投与は、meningeal gliomatosis の有力な治療法のひとつとなり得ることが示唆された。

7) 悪性軟脳膜腫瘍に対する ACNU 髄腔内投与の実験的研究—毒性と治療効果

大阪労災病院脳神経外科

黄 祖源

大阪大学脳神経外科

有田 憲生, 生塩 之敬

早川 徹, 吉峰 俊樹

大阪府立成人病センター脳神経外科

永谷 雅昭

目的：悪性 glioma の髄腔内播種 meningeal gliomatosis は、比較的高率に発生する極めて重篤な病態である。しかし、治療法は確立されていない。ACNU は capillary transfer constant が高く、又生体内での分解が非常に早いため、meningeal tumor に対して、このような条件は安全という面よりみると利点であると思われる。そこで中枢神経系腫瘍に感受性の高い ACNU の髄腔内投与（以下 it-ACNU と略記）の妥当性を検討する目的で実験的研究を行なった。

方法：it-ACNU の毒性については、成熟 Wistar rat の大槽内に ACNU 0.75, 1.5, 3.0, 6.0 mg/kg を経皮的に投与し、その後(1)体重変化、生存日数、(2)脳の組織学的変化、(3) Evans blue および ^{14}C -AIB autoradiography 法による脳血管透過性の変化を観察した。治療実験として、Wistar rat の大槽内に Walker 256 carcinosarcoma cell を移植することにより作成した髄膜癌腫モデルを使用し、腫瘍移植 2 日及び 5 日目のラット大槽に ACNU 1.5 mg/kg を投与し生存日数を無治療対照群と比較検討した。

結果：it-ACNU 0.75 および 1.5 mg/kg 群では一定の体重増加が認められ、組織学的変化や血管透過性の亢進には認めなかった。3.0 および 6.0 mg/kg 群では 5 日目より体重減少が出現し、6.0 mg/kg 群では 8 日目より死亡例がみられた。6 mg/kg 群死亡例の脳組

織切片では、脳底部・海馬溝など脳表面で染色性低下、壊死像があり、Evans blue の血管外漏、 ^{14}C -AIB autoradiography で血管透過性の亢進が認められた。以上の結果より、治療実験には it-ACNU 1.5 mg/kg を使用した。対照群の MST は実験 1 と実験 2 とともに 11 日に対し、移植 2 日及び 5 日目治療群の MST はそれぞれ実験 1 は 41.5 日 (ILS 277%)、41.5 日 (ILS 277%)、実験 2 は 17 日 (ILS 55%)、18 日 (ILS 64%) であり、生存日数の有意な延長が認められた。

結論：it-ACNU は投与量を選べば、悪性 leptomeningeal tumor に対する新しい治療法として期待できることが示唆された。

8) Glioma の悪性度の指標となる CT 所見

大阪医科大学脳神経外科

松井 孝嘉, 太田 富雄

山田 恭造, 酒谷 薫

小川 竜介, 多根 一之

Glioma の術前に、その悪性度を判別するのに役立つ CT 所見について検討を加えた。対象は昭和 56 年 1 月より 59 年 7 月までに、大阪医大脳神経外科に於て手術を行なった症例のうち CT 像と病理組織像が十分検討に耐えられる 31 例についてである。

〔結果及び考察〕悪性 glioma の CT 像で共通する所見は、エンハンス効果が強く、necrosis による low density area を伴い、複雑なパターンを呈し、比較的境界が明確ということであった。これは、良性の腫瘍が gliomatosis cerebri の様に元の構造をそのまま diffuse に拡がるのに対し、悪性 glioma では細胞分裂の focus を持ち、どんどん腫瘍細胞が増殖して周囲組織を圧迫していく發育形成をとるためと考えられる。

そこで、glioma の組織像が CT でどの様に描出されるかを考えてみると、mitosis, cellularity, vascularity はエンハンス効果に関係し、necrosis, perivascular cuffing, pseudo pialisading, endothelial proliferation は low density と関係があるが、pleomorphism と giant cell については、これを CT 上でとらえることは困難である。一方、calcification に関しては、小さな calcospherite でも数が集まれば CT 上 high density area として描出される。

また、悪性 glioma の necrosis に似た low density を示すものに、low grade astrocytoma の cyst がある

が、鑑別点は cyst は low density を示す部分が外に張り出した様に見えるのに対し、necrosis では内腔の圧が低くしぼんだ様に見えるという点である。

〔結論〕 ①エンハンス効果の強いもの程悪性の傾向がある。②エンハンスされた病変部が複雑なパターンを示すものほど悪性の傾向がある。③ cyst または necrosis を示唆する大きな low density では、その部分の圧が negative の所見 (irregular inner margin) を示すものは悪性である。④ CT 上、特にエンハンス後、腫瘍境界の明確なものほど悪性の傾向がある。⑤ Calcification を示すものは悪性度が低い。

9) Medulloblastoma の免疫組織学的研究

——GFAP および NF について——

京都府立医科大学脳神経外科

上田 聖, 伊林 簡裕
平川 公義

京都府立医科大学第二病棟

福山 隆一, 北村 忠久

神経系には多くの marker が存在するが、そのなかで特性が比較的良好に分析されているものに glial fibrillary acidic protein (GFAP), neurofilament (NF), myelin basic protein (MBP), S-100 protein, neuron-specific enolase (NSE) 等がある。glial cell 又は glioma cell に対して GFAP は非常に高い特異性に示し、その診断に大きな役割を演じている。Neuron に対しては NSE の特異性が疑問視されるようになったか、Neuron の cytoskeleton を構成する NF にはその特異性が充分期待出来る。

小脳の uncommitted multipotential primitive neuroepithelial cell が origin と考えられる medulloblastoma は glial と neuronal 両面への分化の可能性があり、既に報告は少なくないが、その知見は必ずしも一定していない。今回我々は11例の medulloblastoma を抗 NF (68 K) ならびに抗 GFAP 抗体によって免疫組織学的に検索した。全て手術により摘出した腫瘍組織のホルマリン固定、パラフィン包埋材料を PAP 法で染色した。

腫瘍細胞の大半は両者に陰性を示したが、GFAP では6例、NF には2例の陽性例が認められた。GFAP 陽性細胞の殆どは腫瘍内に散在し、既存の astrocyte と考えられたが、NF 陽性の2例は陽性細胞の分布と密度ならびにその中に出現する GFAP 陽性細胞等よ

り考えて neuronal および glial differentiation が強く示唆された。

10) Vimentin および Astroprotein (GFAP) による ENU 誘発脳腫瘍の免疫組織化学的研究

大阪厚生年金病院脳神経外科

丸野 元彦, 尾藤 昭二

大阪大学脳神経外科

吉峰 俊樹, 有田 憲生

生塩 之敬, 早川 徹

最上平太郎

Vimentin は本来、間葉系細胞に存在する中間径 filament の構成蛋白である。近年、一部の脳腫瘍にも存在することが示されていたが、その検討はまだ充分でなく、とくに glioma については、まだ正確な知見が得られていない。

今回我々は、ethylnitrosourea (ENU) 誘発脳腫瘍において、vimentin の存在を免疫組織化学的に検討し、astroprotein と対比し、glioma の組織学的診断における意義を検討した。方法：ENU にて誘発した計20個の脳実質内腫瘍につき、抗 rat vimentin 血清 (1:50) および抗ヒト astroprotein 血清 (1:250) を用いた酵素抗体法を行った。

結果：正常 rat 大脳皮質にて軟膜下の astrocyte は astroprotein に富んでいるが、vimentin はほとんど含有していなかった。腫瘍周囲の反応性 astrocyte は astroprotein 陽性だが、vimentin はごく微弱な反応性を示すにとどまった。anaplastic astrocytoma では、半数近くの細胞が astroprotein 陽性を示し、その細胞はほぼ同じ強さの反応性を示したが、vimentin に対しては反応性は強いものから弱いものまでさまざまであった。glioblastoma では、小型の細胞に比べむしろ大型の細胞に astroprotein 陽性を示すものが多かったが、逆に小型の細胞のほうが vimentin は強い反応性を示した。oligodendroglioma では、oligodendrocyte は astroprotein, vimentin ともに陰性であった。腫瘍周辺および腫瘍中心部には、ごく少数の astroprotein, vimentin 陽性細胞を認めたが、astroprotein では周辺部の細胞のほうが反応性が強く、逆に vimentin では中心部の細胞の方が強い反応性を示した。

結論：個々の細胞悪性度の評価についてはさらに検討が必要であるが、現在のところ、ENU 誘発脳腫瘍

では、腫瘍の悪性度が増加するにつれ、astroprotein は減少する傾向があるのに対し、vimentin は増加する傾向にあると考えられた。astroprotein と vimentin は、それぞれ独特の分布を示すため、これら2つの marker の併用は glioma の腫瘍性格のより詳細な把握に有用と考えられた。

11) Rubinstein-Taybi 症候群に合併した cystic astrocytoma の一例

兵庫県立こども病院脳外科

田中雄一郎, 坂本 敬三
小林 憲夫

本症候群は①巾広い拇指と第1趾②特有な顔貌③精神発達遅滞④呼吸器感染症⑤低身長などが主徴で精神発達遅滞児350人に1人の割合にみられる。神経系の異常については脳梁欠損が28%にみられ、中枢神経系腫瘍は、これまで2例の合併が報告されているが、今回本症に cystic astrocytoma を合併した1例を経験したので報告する。

症例：13才女児。

主訴：傾眼，嘔吐。

家族歴：祖父が malignant thymoma で死亡，いとこが15才で松果体部の teratoma で死亡，母の拇指第1趾が扁平。

既応性：生下時より macrocephaly で中等度の精神発達遅滞があった。

現病型：59年6月28日より主訴が出現し7月17日当科入院となる。

入院時所見：BH 153.6 cm, HC 58.1 cm, 指趾顔貌の異常, IQ=50, 全身の多毛と cafe au lait 斑。両側うっ血乳頭，軽度右片麻痺。

手術：7月24日丘頭頂葉内の腫瘍内出血を伴った cystic tumor を摘出した。

病理：cystic astrocytoma (grade 2) であった。

考擦：Rubinstein-Taybi 症候群は、1963年 Rubinstein と Taybi により提唱された症候群で、精薄施設で約350人に1人の割合でみられる。本例においては、低身長でない点と大頭である点を除いて、ほぼ代表的な徴候を有している。中枢神経系の奇型のうち脳梁の形成不全は28%の例にみられ特徴とされているが、本例においては、NMR-CT による検索で、明らかな異常はなかった。

中枢神経系腫瘍の合併としては、1971年の224例の

集計で脳腫瘍1例（組織型は不明）、脊髄の neurilemmoma が1例報告されている。acute leukemia の合併例はこれまで3例報告があり有意に高い合併率との記載があり、本症候群の悪性新生物の発生に関しては興味もたれており今後の症例の集積が期待される。

12) 視野欠損を伴わない Meyer's loop 部の星細胞腫一症例報告

大阪医科大学脳神経外科

田伏 順三, 太田 富雄
松井 孝嘉, 山田 恭造

Meyer's loop 部に発生した Astrocytoma (grade II) で、術前に視野欠損を認めず、腫瘍を含め側頭葉先端部切除后、左上四半盲が出現した症例を報告した。症例は29才女性で、2年程前より側頭葉てんかんを思わせる不安発作があり、最近その頻度を増し、日に2～3回起こるようになって来た。入院時、意識レベルは1 (JCS)、左深部腱反射亢進を認める以外、異常を認めなかった。術前 CT scan では、右側頭葉に mass effect を示す低吸収域が存在し、増強 CT scan では、増強効果はほとんど受けなかった。脳血管撮影では、内頸動脈の正中偏位、及び、中大脳動脈 M₁ 部の著明な挙上が認められた。又、術前視野検査では、異常を認めなかった。上側頭回中央部を上端とし、側頭葉先端より7cmの範囲で側頭葉切除術を行なった。術后、視野検査にて左上四半盲が出現した。病理組織標本では、クロマチンに富んだ核を有する Astrocyte が多数みられ、micro cyst も存在したが、核の大小不同なく mitosis も見られなかった。又、K. B. 染色では、Astrocyte に取り囲まれた神経線維が残存していた。1938年の Nevin の報告以来、gliomatosis cerebri と呼ばれる疾患が報告されている。これは、全脳に及ぶ広範囲な腫瘍浸潤があるにもかかわらず、脳の正常な構築をくすす事はなく、neuron が保持されているというのが特徴である。しかし、杉本らは、CT 所見上、右前頭葉に局限した astrocytoma 例の病理組織的検索から、gliomatosis cerebri と診断した症例を報告している。今回の我々の症例も、臨床症状に病理組織所見を加味して考えれば、gliomatosis cerebri のカテゴリーに入れてもよいように思われる。従来、広範囲の病変を対象として診断されていた gliomatosis cerebri が、今回の症例の様に、CT scan が広範に利用されるようになり、小さな病変の時点で診断され得る事が多くなると思われる。

13) 原発性頭蓋骨リンパ腫の1例

関西大学脳神経外科

稲垣 隆介, 河本 圭司
栗本 匡久, 松村 浩

頭蓋骨腫瘍として, histiocytosis X, 顆粒球状肉腫, リンパ腫など類似疾患があり病理学的鑑別はしばしば困難なことがある。我々は光顕学的に診断困難であった頭蓋骨腫瘍で, 電顕的にリンパ腫と考えられた極めて稀な例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する。

症例: 52才女性, 階段より落下し, 頭部を打撲し, 3ヶ月後頭痛をきたして来院した。左頭頂部に弾性良の腫瘤を認め, 頭部X線写真で骨透亮像を認め, 造影CT-scanにて一様に増強される腫瘤像を認め, 手術にて腫瘍を全剔した。

光顕所見: 中等大から小型の円形細胞が密集し, 核は円形で, 比較的大きくクロマチンに富んでいた。一部に好酸球細胞もみられた腫瘍の中央に近い小骨片の部位では osteocyte に契殖所見は認められなかったが, 円形の腫瘍細胞が侵潤していた。

電顕所見: 核はくびれたものもあるが, 多くは円形であり, 細胞内小器官の発育も悪くランゲルハンス顆粒は証明してなかった。クロマチンは周辺に disperse しており明瞭な核小体を有していた。

考察: 頭蓋骨腫瘍で円形細胞を主体とした場合, 骨髄腫, histiocytosis X, 好酸球肉腫, リンパ腫などの鑑別が必要とされ, これらは光顕学的鑑別はしばしば困難であり, 電顕的な検索が有効である。骨髄腫ではよく発達した R-ER が核をとり囲み, histiocytosis X では細胞質に Langerhans 顆粒を有し, 顆粒球肉腫では細胞質に顆粒を有す特徴があるが, 本例はいずれにも属さず, リンパ腫と診断した。

頭蓋骨リンパ腫については殆んど報告例がなく, 1983年 Agbi らの右頭頂骨に発生したリンパ腫の報告があるにすぎず, 彼らも電顕的にリンパ腫と診断している。

以上, 左頭頂骨に原発した腫瘍を電子顕微鏡学的検索でリンパ腫と診断できた極めて稀な症例を報告した。

特別講演

グリアの発生とグリオーマ

京都府立医科大学第二病理学教室
北村 忠久

1) はじめに

多彩なグリオーマの形態を解析してその分類を試みたり, グリオーマ特有の生物学的な振舞いを理解しようとするとき, その発生母体であるグリア細胞の増殖と分化を把握しておくことは不可欠なことと思われる。一般に腫瘍は増殖能力を持つ細胞を発生母地とし, ここに生じた突然変異に起因すると考えられているが, グリオーマの場合, その母細胞は, 腫瘍の発現頻度からみて, 胎生期のグリア系増殖細胞(グリオblast)と個体が成熟したのちも増殖能を持ちつづけているグリア系細胞に別けることができる。本稿ではこの二つのグループのグリア系増殖細胞について私達の研究成果を述べるとともに, 実際のグリオーマとの関連についても言及したいと思う。

2) グリオblastの電顕的同定

小児期のグリオーマや発生期の動物に発癌剤を与えて作る実験脳腫瘍の発生母地であるグリオblastとは一体どのような細胞だろうか。幼若なグリオblastのみが持つマーカー物質は現在まだ見付かっておらず, グリオblastを同定しようとする時には, かつて³H-チミジン。オートラジオグラフィーの研究で得られた“中枢神経発生の後期に脳室壁を離れて増殖している神経外胚葉性の細胞”という定義が現在利用し得る唯一の手がかりのようである。実際胎生17日目のマウス的大脑では移行層で増殖している細胞が見出され, ³H-チミジンによる電顕オートラジオグラフィーで観察すると, このようなグリオblastは核全体に網状に分布したヘテロクロマチンと, ポリゾーム, ミトコンドリアを含む少量の細胞質を持つ特徴の乏しい細胞であった。生後1日目になると増殖中のグリオblastの分布はさらに広がり皮質内にも検出されるが, これらは胞体は大きいものの, 多量のポリゾームと少数の短かい粗面小胞体を持つ幼若な細胞であった。ところが時と共に増殖中のグリオblastでは細胞内小器官が増加し, グリア形成の末期に近付くと①明かるい大型の明調で豊富な細胞質を持ち, 短かい槽から成るゴルジ装置や並行に並らんだ粗面小胞体を持つアストロの特徴を持つもの, ②白質に見られ, 細胞質中に微小細管が多いオリゴの形質を備えたもの, および③核に大きなヘテロクロマチンがあり長くのびた粗面小胞体や大きな dense body を持つミクログリアの形態を示すものなどが検出された。すなわち, グリオblastは初期の幼若なもののみならず, それぞれのグリアへの分化の方向が決ったのちもなおしばらく増殖を

つづけるようである⁹⁾。この時期のグリオーマはこのように幅広い形態のスペクトラムを持つ増殖細胞集団を基にして発生してくるものと思われる。

3) グリオブラストの運動性とグリオーマの浸潤的生長

さて、このようなグリオブラストのうち、すくなくとも脳室上衣下層の幼若な細胞はアメーバ運動をして脳室下を横に拡がり得ることを示すデータが最近岡山大学の小川、篠崎らによって示された¹⁴⁾。小川らは³H-チミジンで標識された細胞の位置を時間的に追う方法で、側脳室前角部で作られた細胞が94時間後には嗅脳部の上衣下層に達していることを示した。電顕ではアメーバ運動をする細胞に特有な“ruffle”がこのような細胞にも観察された。これらの事実は幼若なグリオブラストが運動性を持っていることを示している。小川らは又、アデノウィルス12型で誘発された実験グリオーマで、脳室側に大きな腫瘤があり、それより軟膜側に移動中の腫瘍細胞と思われる細長い核を持つ細胞が存在し、さらにこれに対応する軟膜直下にも腫瘤が形成されている例をいくつか観察している。グリオーマ細胞が個々ばらばらに脳実質内に浸潤性に広がっているのは、実験、人体を問わず通常観察されるが、このような現象はグリオブラストが本来運動性を持っているとすると容易に理解することができる。このことは又、一般に悪性腫瘍の浸潤性生長を考える際、腫瘍細胞自体が運動性を持っている例として注目される。

4) Ependymoglioblast と Ependymoglioblastoma

オートラジオグラフィを基にして作り上げられた“マトリックス説”¹⁾に従ってグリア発生を逆のぼってゆくと、ニューロン産生のⅡ期とグリア産生のⅢ期の接点に達する。この部分をもう少し詳しくみると、この時点ではそれまで脳室面で増殖しニューロブラストを作っていたマトリックス細胞がニューロブラスト産生を止めグリオブラストを作りつつ自身は上衣細胞に分化しはじめる。このような細胞はもはやマトリックス細胞ではなく、“Ependymoglioblast”と呼ばれるべき細胞である。“Ependymoglioblast”はこのようにマトリックス説から理論的に想定された細胞であるがその実態はまだよく分かっていない。一方、この細胞は活発な増殖能を持つと考えられ、したがってここから発生する腫瘍(Ependymoglioblastoma)の存在も想定される。実際ヒトのグリオーマでグリアの形質を持っており、通常の光顕観察ではロゼット形成は検出できないが、電顕で見ると隣り合う二つの細胞の間にど

く小さな管腔の見られる腫瘍がある。この腫の腫瘍で、もしも管腔形成をしている腫瘍細胞と管腔表面の形質を持たない腫瘍細胞とが混じっていることが確認できたら、それは恐らく Ependymoglioblastoma の範ちゅうに入るものと思われる。いずれにしても、Ependymoglioblast の同定、Ependymoglioblastoma の認定は将来に残された興味ある問題と思われる。

5) ミクログリアとグリオーマ

ミクログリアは Rio-Hortega が炭酸銀鍍銀法を使って初めて同定した細胞であり、現在その電顕的特徴も明らかになっており、白質、灰白質を問わず中枢神経系のあらゆる部分で観察される細胞である。Rio-Hortega はまたこの細胞は発生期に脳軟膜の mesoblast が脳に侵入したものであるとし、さらに脳損傷に際して脂肪顆粒細胞などの炎症細胞になる、つまりミクログリアは脳実質内に分布している網内系の細胞であるとした¹⁵⁾。一方、脳腫瘍の研究者の多くは「いわゆる“ミクログリオーマ”とはリンパ腫の一種であり、その中でミクログリア染色で染まる胞体を持つもの」と考えているようである⁹⁾。この二つの考えは多少ニュアンスは異なるものの、ミクログリアが中胚葉性の細胞であるという点で一致している。しかし果してそうなのだろうか。私達は約20年にわたってミクログリアの本態を追求しており、このような考えとはいささか異なる結論を得つつあるのでここではまずその概略を説明したいと思う。私達が最初に行なったのは、正常脳に見られるミクログリア(resting microglia)が Rio-Hortega の言うように脳障害に際してアメーバ形の細胞や脂肪顆粒細胞や“rod cell”(これらは総称して“activated microglia”と呼ばれている)になるだろうか、それともこれらの炎症性細胞は流血中の単球に由来するだろうか、という問題の検討であった。³H-チミジンや抗単球マクロファージ血清で単球をグリアから区別して認識しながら炎症反応を調べた結果、いわゆる“activated microglia”はいずれも損傷に反応して脳実質内に侵入してきた単球であり、resting microglia はこの系とは関係のない細胞であることがわかった¹⁴⁾。この結論は他の研究者の行なった様々な実験結果によっても支持されている¹⁰⁻¹³⁾。次に発生の点に眼を転じてみよう。ここでは近年、ミクログリアは発生期に脳実質に侵入した単球である、つまり、やはり中胚葉性の細胞であるとする考えが提出されている¹⁴⁾。しかし抗単球マクロファージ血清を用いて詳細に検討してみると、単球は発生の一時期に脳に侵

入するものの、それは白質に限られており、脳全体に分布するミクログリアの母細胞とはなり得ないことがわかった¹²⁾。そこで実際にミクログリア発現の様子をマウス海馬の灰白質について電顕オートラジオグラフィを使って調べてみた。その結果、ここでは出生直後にグリオblastからまずアストロが産生され、アストロ産生のピークが過ぎる頃からグリオblastの胞体が細長くなり、核にヘテロクロマチンが増してくること、そしてこれらのグリオblastの娘細胞がミクログリアの形態を取ることを知ることができた。この結果はミクログリアがアストロ同様神経外胚葉性の細胞であることを強く示唆している⁹⁾。ここに至ってRio-Hortegaによって提唱され、その後広く信じられていたミクログリアに対する考え方は根本的に修正される必要が生じてきたといえる。

さてこのように神経外胚葉性と考えられるミクログリアはグリオーマにどのような関わりがあるのだろうか、注目すべきはその活発な増殖能である。マウスの脳に刺創や逆行性変性を作り、これに反応して増殖するグリアを³H-チミジン・オートラジオグラフィで調べるとその大部分がミクログリアであった。成熟したオリゴはほとんど増殖しないし、アストロの増殖もごく限られているようである。これに対してミクログリアの増殖ははるかに活発であった。このような高い増殖能からみてミクログリアに由来するグリオーマは当然存在すると考えられるが、現在のところそれがどのような形態をとっているのかは不明である。増殖時のミクログリアは腫大する傾向があり、時には“腫大オリゴ”と区別が困難になることや⁶⁾や、増殖したミクログリアのうち少くともあるものは線維性アストロに変貌すること⁷⁾などを考え合わせると、ミクログリアから発生したグリオーマは“アストロサイトーマ”や“オリゴデンドログリオーマ”あるいはこれらのmixed tumorの中に姿を潜めているのかも知れない。

6) まとめ

グリオーマの発生母地をグリア系増殖細胞に求めるとき、小児期に見られるグリオーマについてはグリオblastやEpendymoglioblastがその母細胞と考えられ、成人に発生するグリオーマに対してはミクログリアが重要な意味をもつと考えられる。これらいずれのグループの増殖細胞も形態は恒に一定ではなく、ダイナミックにその形を変えうる細胞群であることはグリオーマの分類を考える際に考慮に入れておくべきことと思われる。

参考文献

- 1) Fujita S: The matrix cell and cytogenesis in the developing central nervous system. *J Comp Neurol* **120**: 37-42, 1963.
- 2) Fujita S: An autoradiographic study on the origin and fate of subpial glioblast in the embryonal chick spinal cord. *J Comp Neurol* **124**: 51-60, 1965.
- 3) Fujita S, Kitamura T: Origin of brain macrophages and the nature of the microglia. in: H.M. Zimmerman (ed) *Progress in Neuropathology* vol III, pp. 1-50, Grune & Stratton, New York, 1976.
- 4) Imamoto K, Leblond CP: Radioautographic investigation of gliogenesis in the corpus callosum of young rats. II. Origin of microglial cells. *J Comp Neurol* **180**: 139-164, 1978.
- 5) Jellinger K (ed): Malignant Lymphoma of The Nervous system. *Acta Neuropath suppl VI* 1975.
- 6) Kitamura T, Tsuchihashi Y, Fujita S: Initial response of silver-impregnated "resting microglia" to stab wounding in rabbit hippocampus. *Acta Neuropath* **44**: 31-39, 1978.
- 7) Kitamura T: Dynamic aspects of glial reaction in altered brains. *Pathol Res Pract* **168**: 301-343, 1980.
- 8) Kitamura T: Recent advances in the study on early development of the central nervous system: When do glial cells appear in CNS? *Congenital Anomalies* **23**: 405-413, 1983.
- 9) Kitamura, T, Miyake T, Fujita S: Genesis of resting microglia in the gray matter of mouse hippocampus. *J Comp Neurol* **226**: 421-433, 1984.
- 10) Königsmark BW, Sidman RL: Origin of brain macrophages in the mouse. *J Neuropath Exp Neurol* **22**: 643-676, 1963.
- 11) Ling EA: The origin and nature of microglia. In: S Fedoroff and I. Hertz (eds) *Advance in Cellular Neuropathology*, vol 2, pp 32-82, Academic press, New York, 1981.
- 12) Miyake T, Tsuchihashi Y, Kitamura T, Fujita S: Immunohistochemical study of blood monocytes infiltrated into the neonatal rat brain. *Acta Neuropath.* **62**: 291-297 (1984).
- 13) Oehmichen H: *Mononuclear Phagocytes in The Central Nervous System*. Springer-Verlag, Berlin, 1978.
- 14) 小川勝士: 実験モデルによる脳腫瘍の母細胞分化と初期増殖動態の研究. 小川勝士(篇): 文部省がん特別研究1 中枢神経系における細胞分化と発癌に関する研究, 研究成果の概要. 35-40, 1984.
- 15) Rio-Hortega Pdel: Microglia. In: W Penfield (ed) *Cytology and Cellular Pathology of The Nervous system*, vol 2 pp 481-534. Paul B Haerber, New York, 1932.